






Process for the synthesis of N-amino-aza-3-bicyclo(3,3,0) octane.




Publication number: EP0277267
Publication date: 1988-08-10
Inventor: COHEN ADAD ROGER; COHEN ARMAND; DELALU HENRI; MARCHAND ALAIN; MAUGE ROBERT
Applicant: ORIL SA (FR)
Classification:
- **international:** C07D209/52; C07D209/00; (IPC1-7): C07D209/52
- **european:** C07D209/52
Application number: EP19870108477 19870612
Priority number(s): FR19870001334 19870204

Also published as:

 JP63196565 (A)
 FR2610321 (A1)
 ES2005012 (A6)
 AR243160 (A1)
 EP0277267 (B1)

[more >>](#)

Cited documents:

 FR2223017
 OA4735
 FR2540110

[Report a data error here](#)

Abstract of EP0277267

1. A process for continuous synthesis of N-amino-3-aza-bicyclo[3,3,0]octane characterized by reacting a solution of ammonium hydroxide and ammonium chloride with an aqueous solution of sodium hypochlorite at a temperature between -15 degrees C and -7 degrees C in an alkaline medium, - then reacting the thus formed monochloroamine with 3-aza-bicyclo[3,3,0]octane in a two-phase medium in a suitable reaction vessel equipped with a blade agitator at a temperature between 30 degrees C and 90 degrees C in an alkaline medium, - then separating by distillation the ammonia and subsequent the non-reacted 3-aza-bicyclo[3,3,0]octane from the reaction medium for recycling, - then isolating under demixing a concentrated solution of N-amino-3-aza-bicyclo[3,3,0]octane by addition of sodium hydroxide to the reaction medium and, if desired, purifying the thus formed hydrazine by distillation.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑪ Numéro de dépôt: 87108477.8

⑨ Int. Cl. 4: **C07D 209/52**

⑫ Date de dépôt: 12.06.87

⑬ Priorité: 04.02.87 FR 8701334

⑭ Date de publication de la demande:
10.08.88 Bulletin 88/32

⑮ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑰ Demandeur: Oril S.A.
13 rue Auguste Desgenétais
F-76210 Bolbec(FR)

⑱ Inventeur: Cohen, Adad Roger
1, rue du Tonkin
F-69100 Villeurbanne(FR)
Inventeur: Cohen, Armand
12 rue du Président Coty
F-76210 Bolbec(FR)
Inventeur: Delalu, Henri
35 rue Bichat
F-69002 Lyon(FR)
Inventeur: Marchand, Alain
5 avenue Jean Cagne
F-69200 Venissieux(FR)
Inventeur: Mauge, Robert
7 rue Edouard Herriot
F-76600 Le Havre(FR)

⑲ Mandataire: Patentanwälte TER MEER -
MÜLLER - STEINMEISTER
Mauerkircherstrasse 45
D-8000 München 80(DE)

⑳ Nouveau procédé de synthèse du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane.

㉑ Nouveau procédé de synthèse en continu de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane en milieu alcalin à partir de la monochloramine et de l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane.

EP 0 277 267 A1

NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHÈSE DU N-AMINO AZA-3 BICYCLO [3,3,0] OCTANE

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane.

Le N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane ou N-amino cyclopenta-[c]-pyrrole octahydro, est un composé utilisé très fréquemment comme intermédiaire de synthèse des médicaments (Brevet GB N°1.153.982).

A l'heure actuelle, la seule méthode décrite dans la littérature pour la préparation de ce composé est le procédé de Wright J.B. et Willette R.E. (J.Med. and Pharm. Chem. 1962,5,819) qui consiste en une nitrosation de l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane et ensuite en une réduction du dérivé N-nitrosé obtenu. Cette synthèse conduit à d'assez bons rendements. Toutefois, elle nécessite deux étapes distinctes et le produit issu de la première étape doit être manipulé avec beaucoup de précaution à cause de sa toxicité potentielle, ce qui pose industriellement des problèmes de mise en exploitation.

D'autre part, il est reconnu que, pour la préparation des différentes hydrazines, on fait souvent appel à la réaction dite de "Raschig", qui consiste à synthétiser la monochloramine par réaction de l'ammoniac sur une solution d'hypochlorite de sodium et ensuite à faire réagir la monochloramine formée sur une amine pour obtenir l'hydrazine correspondante. Ce procédé est assez difficile à mettre en oeuvre parce qu'il nécessite deux étapes distinctes, la première réalisée à froid pour la synthèse de la monochloramine et la deuxième réalisée à chaud, pendant laquelle est effectuée la synthèse proprement dite de l'hydrazine. Par ailleurs, la monochloramine doit se trouver en présence d'un excès suffisant d'amine dans les solutions intermédiaires de manière à éviter des réactions secondaires de dégradation, et par la suite le procédé exige toujours des quantités très importantes de solutions à traiter.

Le brevet français, demande N° 76.34692, décrit un procédé de synthèse de N,N-diméthylhydrazine réalisé en continu à partir d'ammoniac, d'hypochlorite de sodium et de la diméthylamine en milieu aqueux.

Cependant, ce procédé ne peut pas être appliqué pour la préparation de toutes alkylhydrazines et surtout pas pour la préparation du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, compte tenu de ce que la matière première nécessaire pour sa synthèse, l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane a des propriétés physicochimiques particulières, très différentes de celles de la diméthylamine. D'une part, cette amine

bicyclique est soluble dans des solutions aqueuses alcalines à des concentrations moyennes et surtout à froid. D'autre part, elle peut réagir avec la monochloramine seulement à des températures élevées, auxquelles les mélanges eau et aza-3 bicyclo [3,3,0] octane subissent une démixtion.

La demanderesse a maintenant découvert un nouveau procédé de synthèse du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane. Ce procédé, mis en oeuvre en continu, repose en partie sur une transposition du procédé Raschig, qui consiste à préparer la chloramine par action de l'hypochlorite de sodium sur l'ammoniac à basse température, et ensuite, ce qui constitue d'ailleurs sa grande originalité, à faire agir la chloramine ainsi produite sur l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane en milieu biphasique, puis à extraire l'hydrazine formée et à récupérer et recycler l'amine de départ sous la forme d'une solution aqueuse directement sans aucune étape supplémentaire.

La présente invention a plus particulièrement pour objet un procédé de synthèse en continu du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, caractérisé en ce que l'on fait réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à une température comprise entre -15°C et -7°C en milieu alcalin,

- et ensuite, que l'on fait réagir la monochloramine ainsi formée avec l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, en milieu biphasique dans un réacteur approprié muni d'un agitateur coaxial à ailettes, à une température comprise entre 30°C et 90°C et en milieu alcalin,
- puis que l'on sépare du milieu réactionnel l'ammoniac et ensuite l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi par distillation, pour le recycler,
- puis que l'on isole par démixtion une solution concentrée de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane par addition d'hydroxyde de sodium au milieu réactionnel, et que l'on purifie l'hydrazine ainsi obtenue, si on le désire, par distillation.

Pour former la monochloramine, une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est mélangée sous agitation avec une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium. La réaction se réalise en milieu alcalin d'un pH de 9,2 à 10 en présence d'un excès d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium. Le rapport des concentrations molaires hydroxyde d'ammonium et chlorure d'ammonium sur hypochlorite de sodium est environ 2,5 à 3 et le rapport des concentrations molaires chlorure d'ammonium sur hydroxyde d'ammonium est d'environ 0.50 à 0.80.

La réaction de la monochloramine avec l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane s'effectue en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à chaud.

Le rapport des concentrations molaires d'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane sur monochloramine doit être supérieur à 4 et inférieur à 8. Le temps de réaction est variable et dépend de la température à laquelle s'effectue la réaction et du rapport des concentrations des réactifs et il est de l'ordre de 20 à 40 secondes.

Après formation de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane et refroidissement, la solution réactionnelle subit un dégazage pour éliminer l'ammoniac et l'amino-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi est séparé du milieu réactionnel par simple distillation sous pression atmosphérique et à une température environ 90° à 100°C. Sous ces conditions, l'amine est obtenue sous forme d'une solution aqueuse de concentration 30% en aza-3 bicyclo [3,3,0] octane. Cette solution est recyclée immédiatement.

La solution réactionnelle contenant l'hydrazine est ensuite traitée par la soude. Cette opération, conduite en deux étapes, permet la séparation de l'N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane dans une phase organique de concentration 92% en hydrazine. La solution concentrée ainsi obtenue peut être utilisée directement ou distillée sous pression réduite.

Le procédé de la présente invention permet donc non seulement la synthèse du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane en continu, sans formation d'aucun intermédiaire toxique, mais il permet aussi l'obtention de l'hydrazine avec un coût peu élevé.

En effet, la synthèse classique de Raschig nécessite en général un grand excès d'amine, ce qui constitue un inconvénient considérable quand les amines utilisées comme matière première pour la préparation des hydrazines correspondantes ont un coût très élevé. C'est le cas d'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane.

Le procédé de la présente invention (réaction en milieu biphasique, géométrie des réacteurs) permet de limiter cet excès d'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane à moins de 5 fois par rapport à la quantité de monochloramine. De plus, grâce à la récupération et au recyclage d'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi, il permet d'obtenir le N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane avec un coût très peu élevé par rapport aux autres procédés connus. L'isolement de l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane sous forme d'une solution aqueuse à relativement basse température constitue aussi une autre grande originalité ainsi qu'un avantage économique considérable du procédé de l'invention. Il est connu que l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane est un produit thermodégradable qui bout sous pression atmosphérique à seulement 184°C. Le procédé de la présente invention permet l'isolement de l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane sous forme d'hétéroazéotrope à une température moins élevée.

Un autre avantage du procédé résulte de la démixtion facile du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane sous forme de solution concentrée (92% en N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane) par simple addition de soude au milieu réactionnel préalablement débarrassé d'ammoniac et d'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane.

Ci-après est donnée à titre non limitatif une description détaillée de la mise en oeuvre du procédé de l'invention, procédé dont le schéma de principe est représenté à la figure 1.

EXEMPLE 1:

Préparation de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane

Toutes les quantités indiquées correspondent à une unité en régime et sont rapportées à un litre d'hypochlorite injecté.

Un litre d'une solution d'hypochlorite de sodium titrant 48° chlorométriques et un litre d'une solution ayant une concentration en ammoniac de 3,60 mol.l⁻¹ et en chlorure d'ammonium de 2,37 mol.l⁻¹ sont introduits en continu dans un réacteur agité (R₁) à raison de 3,1 ml.mn⁻¹.

La température au sein du réacteur est maintenue entre -8° et -10°C, et le pH de la réaction est voisin de 10. A la sortie de R₁, on obtient une solution de monochloramine de titre supérieur à 1 mol.l⁻¹, ce qui correspond à un rendement proche de 100% par rapport à l'hypochlorite de sodium.

La synthèse de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane est effectuée en milieu biphasique dans un réacteur cylindrique (R₂) agité énergiquement au moyen d'un agitateur coaxial à ailettes, de façon à maintenir le mélange émulsionné. La hauteur du réacteur est environ 25 cm et son volume 31,8 ml.

La solution de la chloramine obtenue ci-dessus (2 litres), la solution aqueuse de l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane (3,8 litres à 30%) et l'hydroxyde de sodium (0,5 litres à 6 mol.l⁻¹) sont introduits simultanément en continu dans le réacteur R₂ avec un débit adéquat pour avoir un rapport molaire aza-3 bicyclo [3,3,0] octane sur monochloramine environ 5,2 et un pH fixé à 13,4. La température de la réaction est maintenue à environ 50°C. Après 30 secondes de réaction, le mélange réactionnel est refroidi dans un échangeur à 16°C et redevient monophasique. On obtient un mélange de concentration voisine de 0,26 mol.l⁻¹ en hydrazine. Le mélange réactionnel subit ensuite une opération de dégazage pour éliminer l'ammoniac contenu dans la solution. La solution réactionnelle débarrassée de l'ammoniac est distillée à 98,4°C sous pression atmosphérique (colonne de distillation CD₁) pour éliminer l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas

réagi. L'amine est obtenue après distillation sous forme d'une solution aqueuse de composition d'environ 30% en amine. Cette solution est ensuite recyclée et utilisée immédiatement.

Après séparation d'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, la solution réactionnelle contenant l'hydrazine est traitée par addition d'hydroxyde de sodium solide, pour séparer le N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane dans une phase organique titrant près de 92% en hydrazine. Suivant les spécifications d'emploi, la solution concentrée de l'hydrazine peut-être ensuite utilisée directement ou distillée sous pression réduite (colonne de distillation CD₂).

Le rendement en hydrazine par rapport à l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane consommé est entre 88 et 92%.

Revendications

1. Procédé de synthèse en continu du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, caractérisé en ce que l'on fait réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à une température comprise entre -15°C et -7°C en milieu alcalin,

- et ensuite, que l'on fait réagir la monochloramine ainsi formée avec l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, en milieu biphasique dans un réacteur approprié muni d'un agitateur coaxial à ailettes, à une température comprise entre 30°C et 90°C et en milieu alcalin,

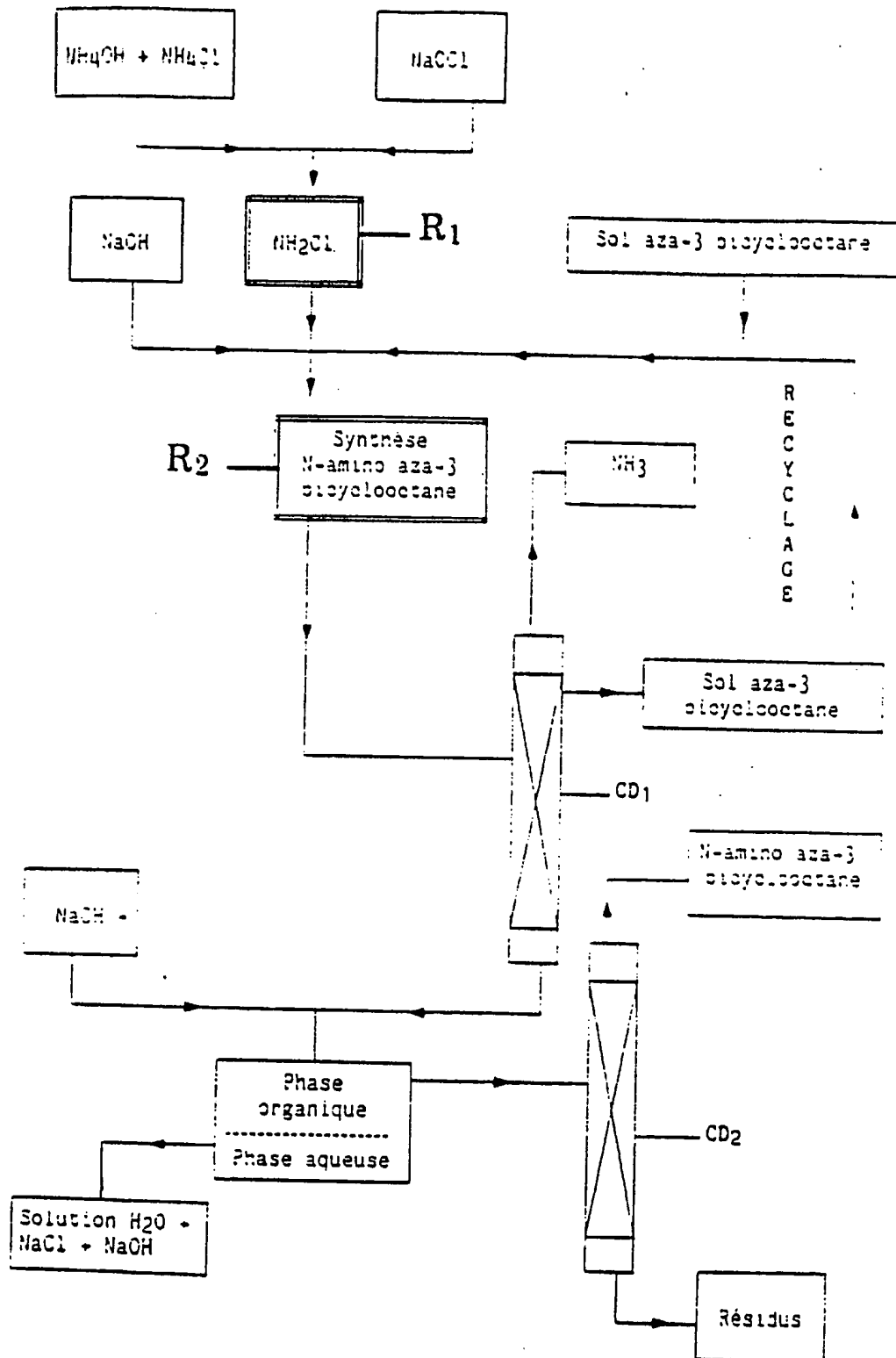
- puis que l'on sépare du milieu réactionnel l'ammoniac et ensuite l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi par distillation pour le recycler,

- puis que l'on isole par démixtion une solution concentrée de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane par addition d'hydroxyde de sodium au milieu réactionnel, et que l'on purifie l'hydrazine ainsi obtenue, si on le désire, par distillation.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport molaire aza-3 bicyclo [3,3,0] octane/monochloramine est supérieur à 4 et inférieur à 8.

3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de la monochloramine avec l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane soit réalisée à un pH compris entre 13 et 14.

4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'excès d'aza-3-bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi avec la monochloramine soit distillé à une température entre 90°C et 100°C sous pression atmosphérique, avant d'être recyclé.





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 87 10 8477

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
A	FR-A-2 223 017 (SCHERICO LTD) * En entier * ---	1-4	C 07 D 209/52
A	OA-A- 4 735 (SCIENCE UNION) * En entier * ---	1-4	
A	FR-A-2 540 110 (ADIR) * En entier * -----	1-4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 209/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 07-12-1987	Examineur MAISONNEUVE J.A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	